

PCT/JP01/01132

日本国特許庁 22.03.01
JAPAN PATENT OFFICE

JPO1/1132

23/8

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

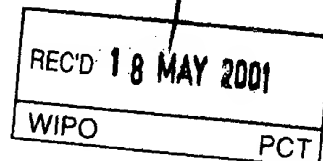
2000年 2月17日

出願番号
Application Number:

特願2000-039415

出願人
Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社

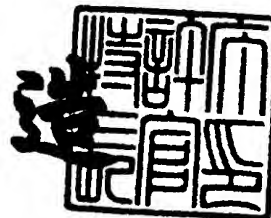


PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 4月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3034450

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4079

【提出日】 平成12年 2月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D203/02
C07D203/24
C07C227/14
C07C229/30

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県明石市鳥羽1351-1 パークハイツ2号館4
03号

【氏名】 菅原昌信

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町沖浜町4-10-13

【氏名】 藤井章雄

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区学園西町1-1-1-1303

【氏名】 大黒一美

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県明石市大久保町大窪1085-3-404

【氏名】 坂 泰宏

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市西畑1-13-1-302

【氏名】 長嶋伸夫

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県加古川市加古川町粟津82-2-501

【氏名】 井上健二

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社
【代表者】 武田 正利
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005027
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

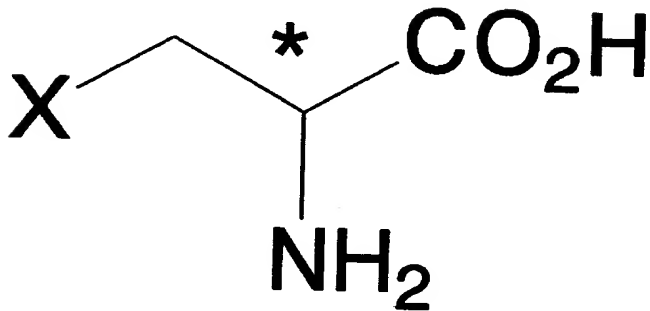
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性アミノ酸誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式（1）

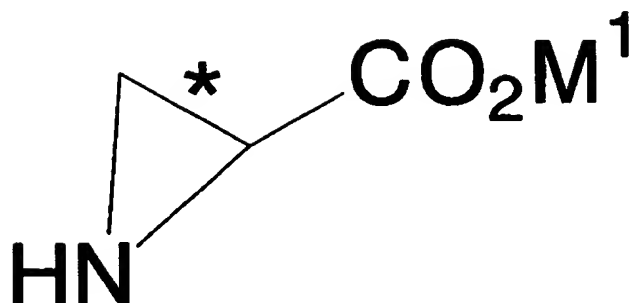
【化 1】



(1)

（式中、Xはハロゲン原子を表す。）で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその許容される塩を塩基存在下、分子内環化反応を行うことにより、下記式（2）

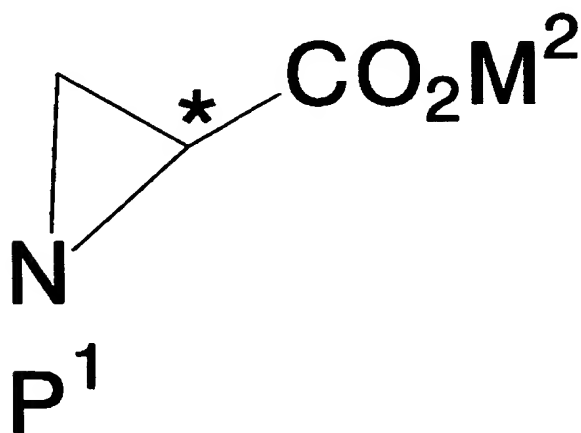
【化2】



(2)

(式中、M¹は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムカチオンを表す。) で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を2位の立体配置を保ったまま製造し、更にアミノ基の保護を行う事を特徴とする、下記式(3)

【化3】



(3)

(式中、M²は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムカチオンを表す。P¹は2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベン

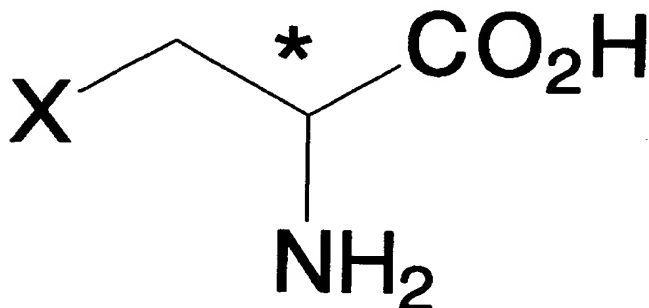
ゼンスルホニル基を表す。) で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその許容される塩の製造法。

【請求項2】式(3)においてP¹が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】式(1)においてXが塩素原子である請求項1又は2記載の製造法。

【請求項4】下記式(1)

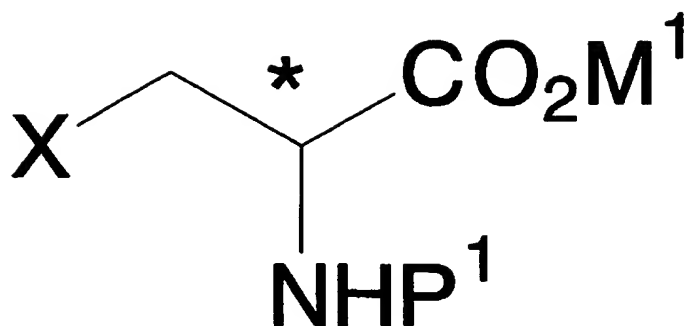
【化4】



(1)

(式中、Xはハロゲン原子を表す。) で表される光学活性3-ハロアラニン又はその許容される塩のアミノ基を保護することにより下記式(4)

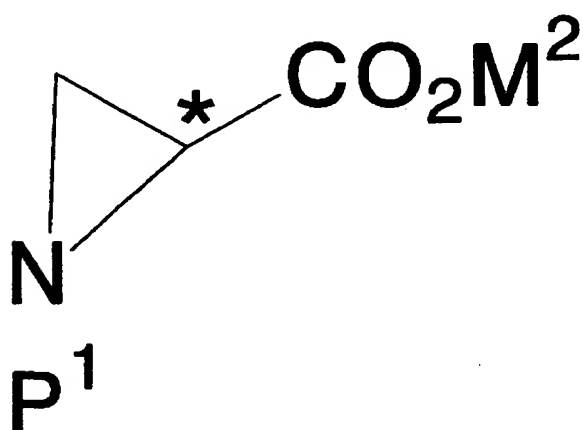
【化5】



(4)

(式中、Xはハロゲン原子を表す。M¹は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムカチオンを表す。P¹は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表されるN-保護-3-ハロアラニン又はその塩を製造し、更にこれを塩基で処理する事を特徴とする下記式(3)

【化6】



(3)

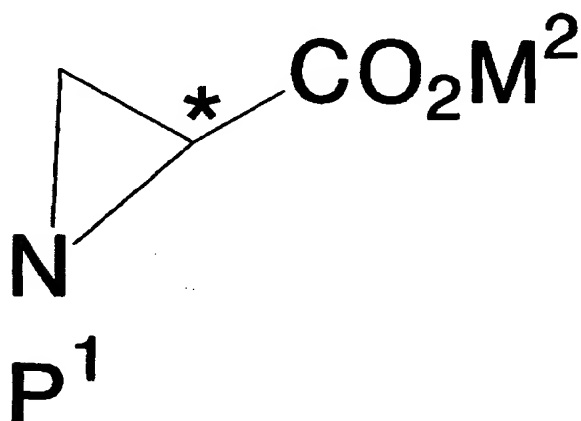
(式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、もしくはアンモニウムカチオンを表す。 P^1 は前記に同じ。)で表されるN-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

【請求項5】式(1)においてXが塩素原子である請求項4記載の製造法。

【請求項6】式(4)において P^1 が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項4又は5記載の製造法。

【請求項7】請求項1～6いずれかに記載の方法で製造した下記式(3)

【化7】



(3)

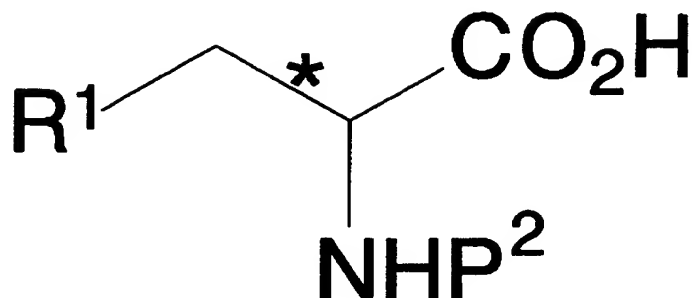
(式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、又はアンモニウムカチオンを表す。 P^1 は2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を、下記式(5)



(式中、 R^1 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数2～30の置換若しくは無置換のアルケニル基、又は炭素数2～30の置換若しくは無置換のアルキニル基を表し、 M^3 はアルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子を表す。)で表す有機金属試薬で処理し、必要

に応じて脱保護を行うことを特徴とする、下記式（6）

【化 8】



(6)

（式中、 R^1 は前記に同じ。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。）で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその許容される塩の製造法。

【請求項 8】式（5）において M^3 がリチウム、ナトリウム、 MgCl 、 MgBr 、 ZnCl 又は ZnBr である請求項 7 記載の製造法。

【請求項 9】脱保護を下記式（7）



（式中、 R^2 は、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～30 の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は炭素数 6～30 の置換若しくは無置換のアリール基を表す。）で表されるチオール化合物を用いて行い、式（6）で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得ることを特徴とする請求項 7 又は 8 記載の製造法。

【請求項 10】式（7）で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求項 9 記載の製造法。

【請求項 11】式（5）で表される有機金属試薬が下記式（8）

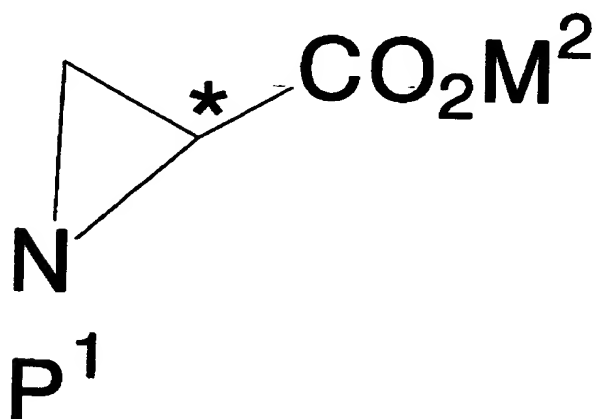
【化9】



(8)

(式中、 M^3 は前記に同じ。 P^3 及び P^4 は、独立して、水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、もしくは一緒になってフタロイル基を表す。) で表される金属アセチリドであり、これを下記式(3)

【化10】

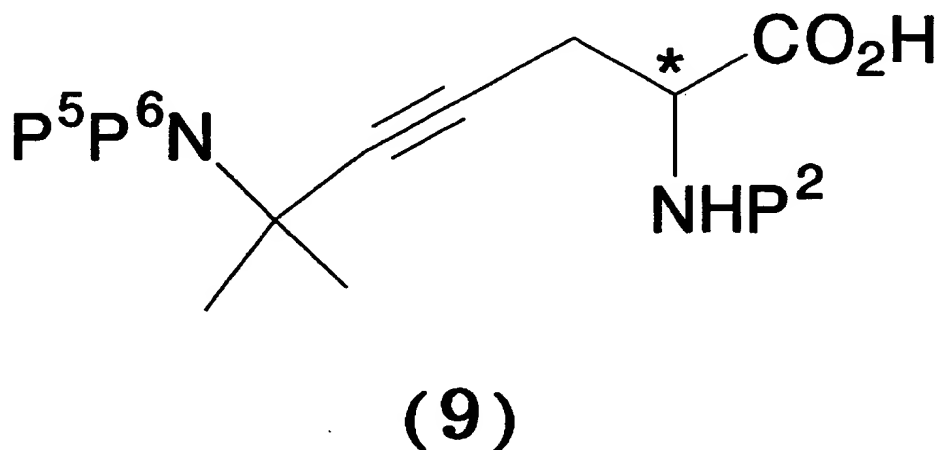


(3)

(式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモ

ニウムカチオンを表す。 P^1 は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表されるN-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその許容される塩と反応させ、必要に応じて脱保護することにより、式(6)で表される化合物として、下記式(9)

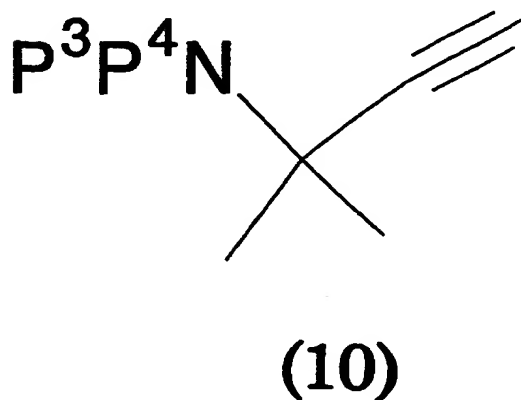
【化11】



(式中、 P^5 及び P^6 独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってフタロイル基を表す。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体はその許容される塩を製造することを特徴とする請求項7記載の方法。

【請求項12】式(8)で表される有機金属試薬を、下記式(10)

【化12】



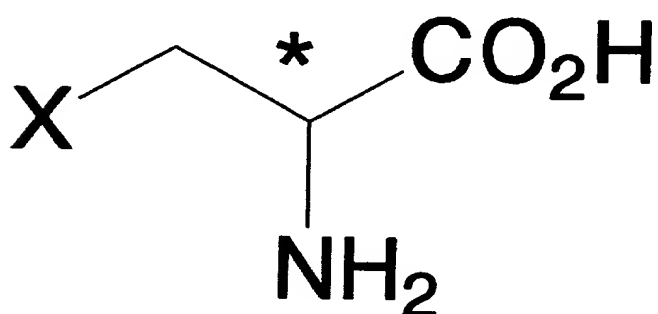
(式中、 P^3 及び P^4 は前記に同じ。)で表される3,3-ジメチルプロパルギル

アミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドの少なくとも一つで処理する事により調製することを特徴とする請求項 1 1 記載の製造法。

【請求項 1 3】式 (8) の P^3 が水素原子、 P^4 がベンジル基である請求項 1 1 又は 1 2 記載の製造法。

【請求項 1 4】下記式 (1)

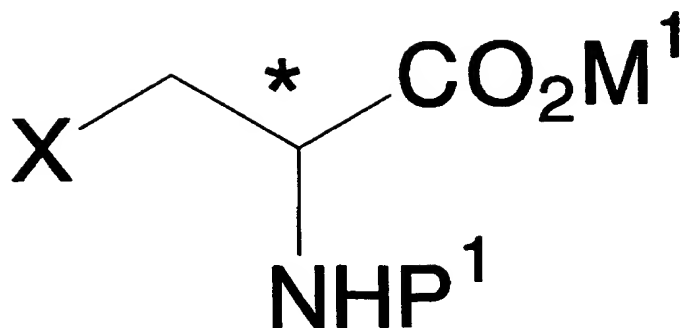
【化 1 3】



(1)

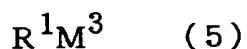
(式中、X はハロゲン原子を表す。) で表される光学活性 3 - ハロアラニンを 2 位及び / 又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニルクロリドと塩基存在下で処理し、下記式 (4)

【化 1 4】



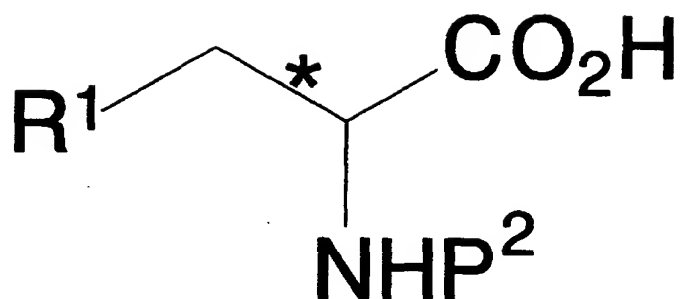
(4)

(式中、Xはハロゲン原子を表す。P¹は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。) で表される化合物またはその塩を製造し、更に下記式(5)



(式中、R¹は、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数2～30の置換若しくは無置換のアルケニル基、又は炭素数2～30の置換若しくは無置換のアルキニル基を表し、M³はアルカリ金属原子又はハロゲン化アルカリ土類金属原子を表す。) で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護することを特徴とする下記式(6)

【化 1 5】



(6)

(式中、 R^1 は前記に同じ。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその許容される塩の製造法。

【請求項 1 5】式 (1) において X が塩素原子である請求項 1 3 記載の製造法。

【請求項 1 6】式 (5) において M^3 がリチウム、ナトリウム、 MgCl 、 MgBr 、 ZnCl 又は ZnBr のいずれかである請求項 1 4 又は 1 5 記載の製造法。

【請求項 1 7】脱保護を下記式 (7)



(式中、 R^2 は、炭素数 1 ～ 2 0 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7 ～ 3 0 の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は炭素数 6 ～ 3 0 の置換若しくは無置換のアリール基を表す。)で表されるチオール化合物を用いて行い、式 (6) で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得ることを特徴とする請求項 1 4 から 1 6 いずれかに記載の製造法。

【請求項 1 8】式 (7) で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求項 1 7 記載の製造法。

【請求項 1 9】式 (5) で表される有機金属試薬が下記式 (8)

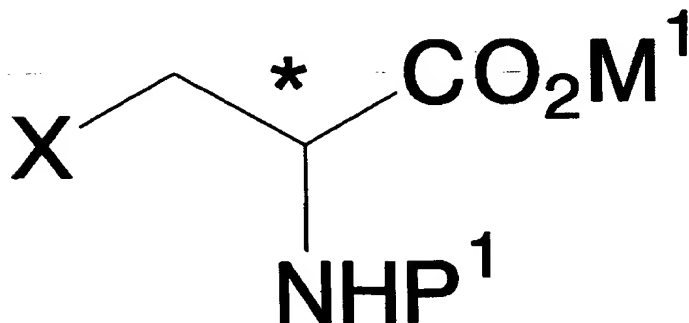
【化 16】



(8)

(式中、 P^3 及び P^4 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってフタロイル基を表す。) で表される金属アセチリドであり、これを下記式(4)

【化 17】

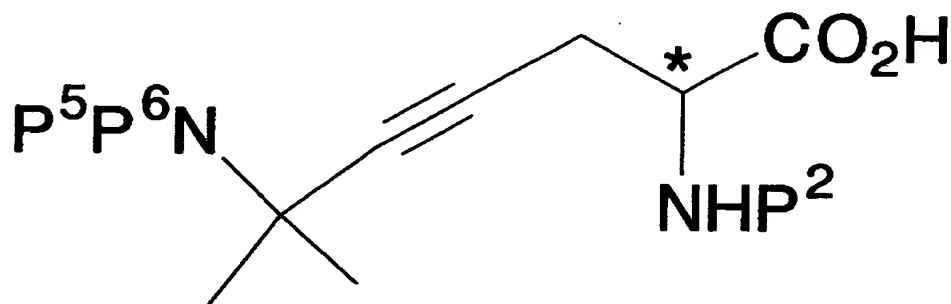


(4)

(式中、 X はハロゲン原子を表す。 M^1 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカ

リ土類金属原子、もしくはアンモニウムカチオンを表す。 P^1 は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表される化合物又はその塩と反応させ、必要に応じて脱保護することにより、式(6)で表される化合物として下記式(9)

【化18】

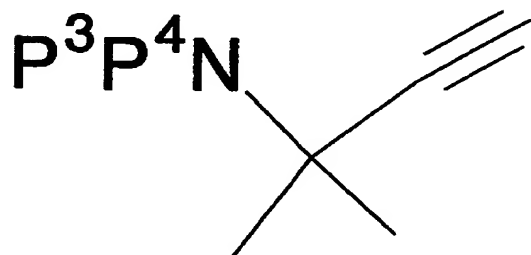


(9)

(式中、 P^5 及び P^6 は独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってフタロイル基を表す。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその許容される塩を得ることを特徴とする請求項14から18いずれかに記載の方法。

【請求項20】式(8)で表される有機金属試薬を、下記式(10)

【化19】



(10)

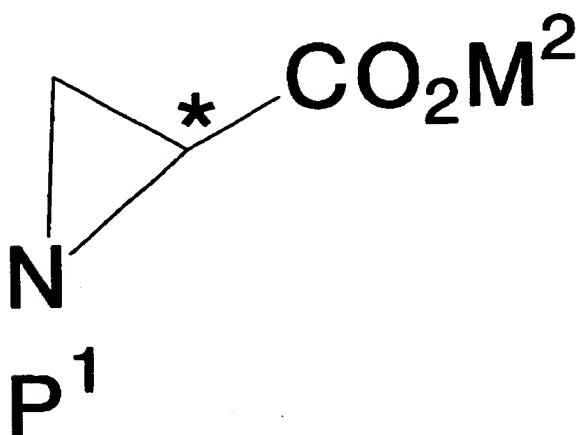
(式中、 P^3 及び P^4 は前記に同じ。)で表されるN-保護-3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニ

ヤール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理する事により調製することを特徴とする請求項14から19いずれかに記載の製造法。

【請求項21】式(8)の P^3 が水素原子、 P^4 がベンジル基である請求項19又は20記載の製造法。

【請求項22】下記式(3)

【化20】



(3)

(式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、もしくはアンモニウムカチオンを表す。 P^1 は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)

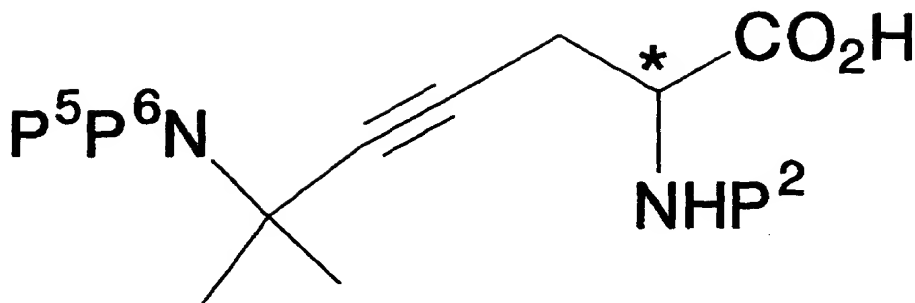
で表される光学活性N-保護-アジリジンカルボン酸又はその塩。

【請求項23】

P^2 が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項22記載の化合物

【請求項24】下記式(9)

【化 21】



(9)

(式中、 P^5 及び P^6 は独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってフタロイル基を表す。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体はその許容される塩。

【請求項 25】 P^2 が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求項 24 記載の化合物

【請求項 26】 P^5 が水素原子、 P^6 がベンジル基である請求項 24 又は 25 記載の化合物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬品や農薬の中間体として有用な光学活性アミノ酸誘導体および光学活性N-保護-アジリジンカルボン酸の製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性な天然又は非天然アミノ酸類には、医薬品中間体や、生理活性物質等として有用な化合物が数多く知られており、それらの効率的な製造法の開発は今もなお重要な課題である。有力な方法の一つとして、光学活性なセリンの β 位OH基を活性化し、求核剤もしくは親電子剤と反応させる方法がいくつか報告されて

いる。

【0003】

例えば、

(一) 光学活性N-トシル-アジリジン-2-カルボン酸誘導体とトリメチルシリルアセチレンのリチウムアセチリドを反応させる方法 (Tetrahedron Lett. 36巻、151、(1995))。

(二) 光学活性N-保護-3-ヨード-アラニンエステルと求核剤の反応により3位を置換する方法 (Tetrahedron, 41巻、1833 (1985))

(三) 光学活性N-保護-3-ヨード-アラニンエステルを有機亜鉛化合物とした後、求電子試薬と反応させる方法 (J. O. C. 57巻、3397 (1992))

(四) セリン誘導体よりβ-ラクタム誘導体又はサルファアミデート誘導体を製造し求核試薬を反応させる方法 (J. Am. Chem. Soc. 107巻、7105 (1985))

(五) セリン誘導体から光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸エステルを合成し、有機金属試薬を反応させる方法 (特開平7-252202)

等が挙げられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら (一) の方法は大過剰の金属アセチリド試薬が必要でありかつ低収率であり工業的に有利な方法ではない。また (二) から (五) の方法はいずれも多段階で基質を合成することが必要であり煩雑な工程が必要である。さらに生成物の光学純度を維持するためには、求核剤として塩基性の低い有機銅試薬を低温で反応させることが必要であり、なおかつ部分的なラセミ化を避けることができない。また官能基選択性も不十分でありエステル基とも反応した生成物が副生する。以上のように、いずれの方法も光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体の工業的製法としては解決すべき課題を有しており、高価な試薬及び煩雑な操作を必要としない、工業的に実施可能な光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体の製造

法の開発が望まれていた。

【0005】

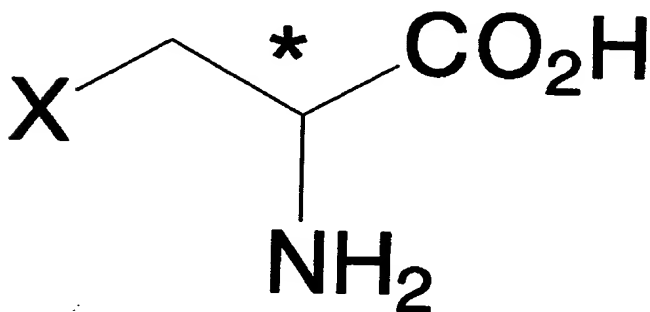
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記に鑑み、容易に入手可能な光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニンを原料に用いて、効率的に光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造する方法について鋭意検討した結果、光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニンを用いて、2 位及び／又は 4 位がニトロ基で置換されたベンゼンスルホニル基で窒素原子を保護された、アジリジンカルボン酸誘導体又は 3-ハロアラニン誘導体を経由することにより、極めて効率的に且つ、高い光学純度で天然又は非天然アミノ酸誘導体、特に血圧降下剤中間体として有用な 6, 6-ジメチルリジン誘導体を製造する方法を完成するに至った。

すなわち本発明は下記式 (1)

【0006】

【化 2 2】

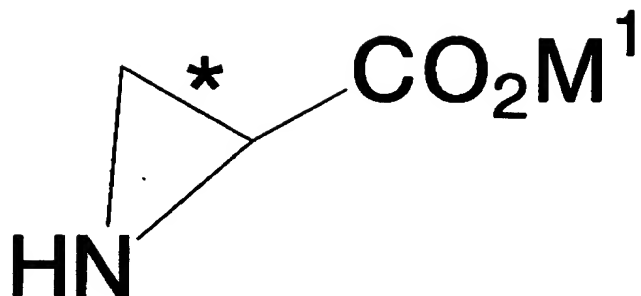


(1)

(式中、Xはハロゲン原子を表す。)で表される光学活性β-ハローアミノ酸誘導体、又はその許容される塩を塩基存在下に分子内環化反応を行うことにより、下記式 (2)

【0007】

【化23】

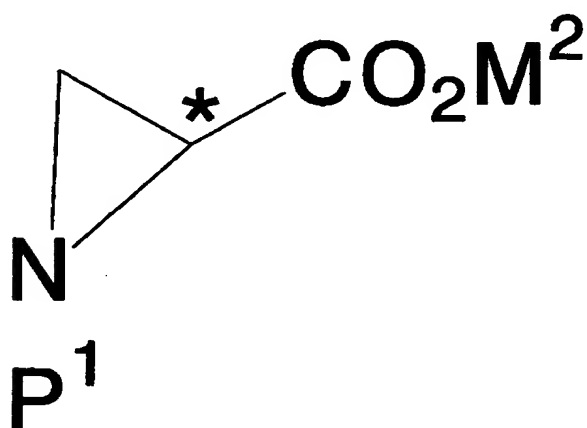


(2)

(式中、M¹はアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子もしくはアンモニウムカチオンを表す。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸塩を2位の立体配置を保ったまま製造し、次いでアミノ基を保護することにより、下記式(3)

【0008】

【化24】



(3)

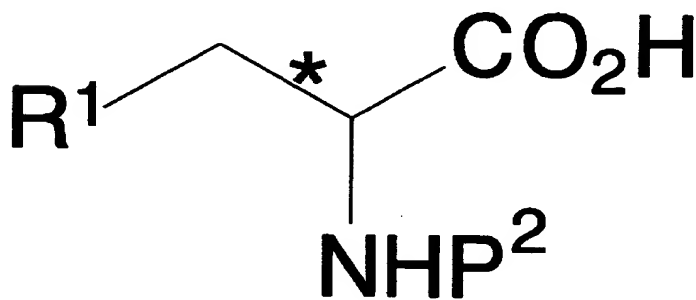
(式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムカチオンを表す。 P^1 は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造し、更に下記式(5)



(式中、 R^1 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数2～30の置換若しくは無置換のアルケニル基、又は炭素数2～30の置換若しくは無置換のアルキニル基を表し、 M^3 はアルカリ金属原子又はハロゲン化アルカリ土類金属原子を表す。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことからなる、下記式(6)

【0009】

【化25】



(6)

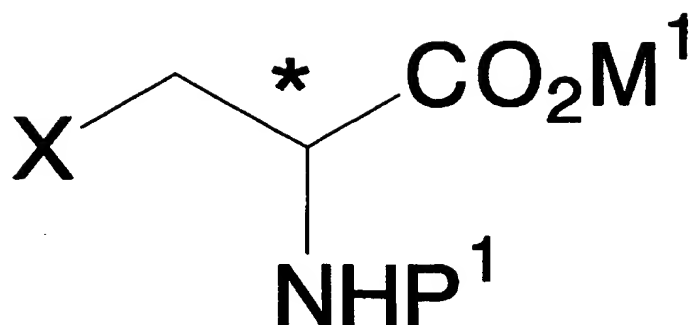
(式中、 R^1 は前記に同じ。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその許容される塩の製造法である。

【0010】

また、本発明は、上記式(1)で表される3-ハロアラニン又はその許容される塩のアミノ基を保護することにより、下記式(4)

【0011】

【化26】



(4)

(式中、Xはハロゲン原子を表す。P¹は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)で表されるN-保護-3-ハロアラニン又はその許容される塩を製造し、これを塩基で処理することにより上記式(3)で表されるN-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその許容される塩を製造し、更にこれを上記式(5)で表される有機金属試薬と処理することによる上記式(6)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその許容される塩の製造法でもある。

【0012】

また、本発明は、上記式(1)で表される3-ハロアラニン又はその許容される塩のアミノ基を保護することにより上記式(4)で表されるN-保護-3-ハロアラニン又はその許容される塩を製造し、これを上記式(5)で表される有機金属試薬と処理することによる上記式(6)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその許容される塩の製造法でもある。

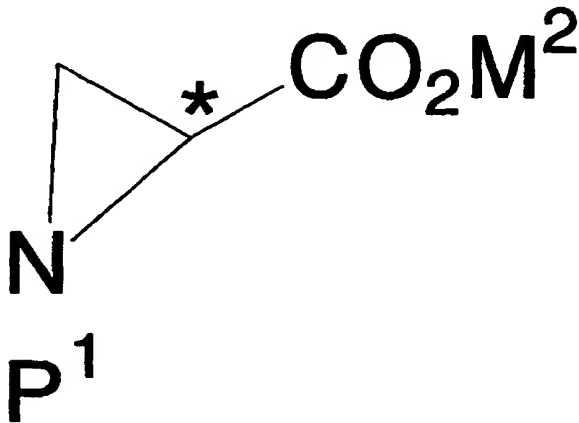
【0013】

なお、上記式(3)で表されるN-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体は、本発明者により光学活性アミノ酸誘導体製造における有用性が確認された新

規化合物である。すなわち、本発明は下記式（3）

【0014】

【化27】



(3)

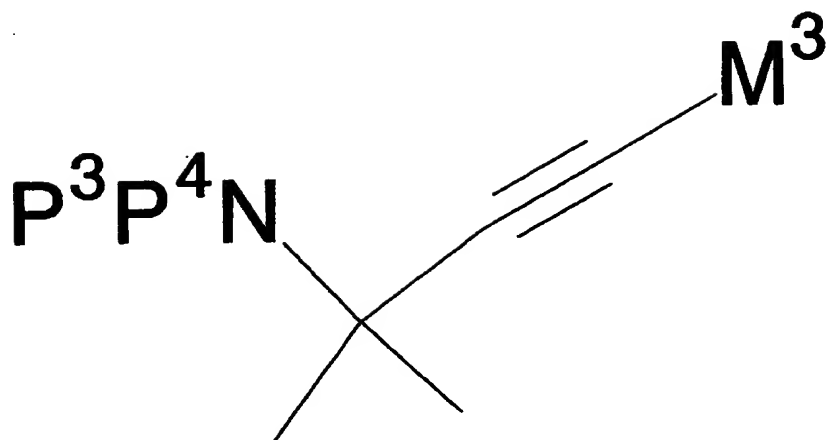
（式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムカチオンを表し、 P^1 は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。）で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩でもある。

【0015】

また、上記式（3）で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体に、下記式（8）

【0016】

【化 28】

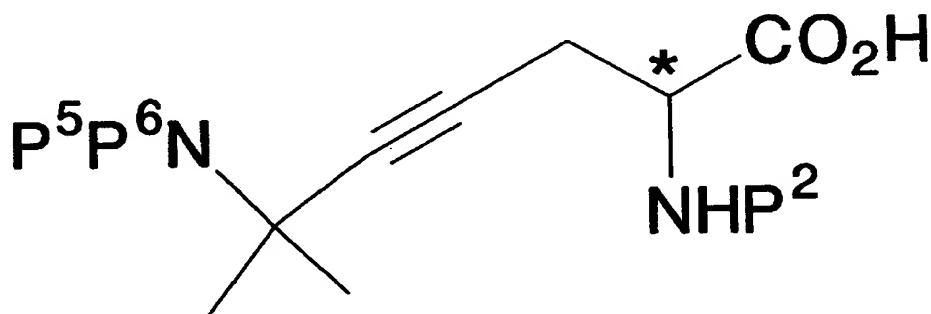


(8)

(式中、 M^3 は前記に同じ。 P^3 及び P^4 は、独立して、水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、もしくは一緒になってフタロイル基を表す。) で表される金属アセチリドを反応させて生じる下記式 (9)

【0017】

【化 29】



(9)

(式中、 P^5 及び P^6 独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってフタロイル基を表す。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。) で

表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩は、血圧降下剤中間体として有用な6, 6-ジメチルリジン誘導体を製造するうえで特に有用な新規化合物である。従って、本発明は、上記式(9)で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩でもある。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下に本発明を詳細に説明する。本発明は、下記図1で表される。

【0019】

【図1】

まず、工程(a)について説明する。本工程では式(1)で表される β -ハロアミノ酸誘導体(化合物(1)と称する)を、塩基の存在下に分子内環化し、2位の立体配置を保持したまま、式(2)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸(化合物(2))を調製する。

【0020】

出発物質である化合物(1)において、Xはハロゲン原子を表し、具体的には塩素原子、臭素原子、よう素原子を表し、好ましくは塩素原子である。すなわち、化合物(1)としては、例えばL-3-クロロアラニン、D-3-クロロアラニン、L-3-ブロモアラニン、D-4-ブロモアラニン、L-3-ヨードアラニン、D-4-ヨードアラニン等が挙げられるが、好ましくはL-3-クロロアラニンである。これらの化合物は種々の方法で製造することができ、例えば、特に好ましい化合物であるL-3-クロロアラニンは、L-セリンをクロル化することにより容易に製造できる(特願平10-186314)。

【0021】

化合物(2)において、 M^1 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子又はアンモニウムを表す。アルカリ金属原子としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム等が挙げられる。アルカリ土類金属としては、マグネシウム、カルシウム、バリウム等が挙げられる。アンモニウムとしては、無置換アンモニウム、テトラブチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどが挙げられる。これらのなかで、好ましくは水素原子ま

たはリチウム、ナトリウムが挙げられる。

【0022】

化合物(1)から(2)への変換は塩基の存在下に行う。塩基としては特に限定されないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化アンモニウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウムである。

【0023】

反応は、通常溶媒中で行われ、溶媒としては水または水と有機溶媒の混合溶媒が好ましい。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、トルエン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

【0024】

反応は、通常、塩基を化合物(1)に対して例えば1から10当量使用し、上記溶媒中、好ましくは0℃から100℃、更に好ましくは20℃から80℃で行う。こうして生成する化合物(2)は、結晶として単離して次の工程に用いても良いし、反応液のまま次の工程に用いても良い。結晶として単離する場合、例えばリチウム塩をエタノールを溶媒に用いて晶析により取得することが好ましい。

【0025】

次に工程(b)について説明する。本工程では式(2)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸(化合物(2))を、塩基の存在下に保護剤と反応させて、式(3)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸(化合物(3))を調製する。

【0026】

化合物(3)において、 P^1 は、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。具体的には、例えば2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基が挙げられ、好ましくは2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼ

ンスルホニル基である。化合物(3)において、 M^2 は水素原子、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子、もしくはアンモニウムを表す。

【0027】

化合物(2)の化合物(3)への変換は、保護剤と塩基を使用する。保護剤としては2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基をアミノ基に導入できる試剤であれば特に限定されないが、好ましくは2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロライドが挙げられ、更に好ましくは2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドである。

【0028】

塩基としては、特に限定されないが、工程(a)で使用する塩基と同様の塩基が使用でき、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化アンモニウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウムである。

【0029】

反応は、通常溶媒中で行われ、溶媒としては水または水と有機溶媒の混合溶媒が好ましい。有機溶媒としては、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、トルエン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができ、好ましくはアセトンである。

【0030】

反応は、通常、塩基を化合物(2)に対して例えば1から10当量使用し、上記溶媒中、好ましくは-20℃から80℃、更に好ましくは0℃から50℃で行う。こうして生成する化合物(3)は、例えば通常の有機溶媒による抽出、濃縮等の操作により M^2 が水素原子である化合物として取得しても良いし、 M^2 がアルカリ金属又はアルカリ土類金属である化合物として取得し、次の工程に用いても

良い。

【 0 0 3 1 】

なお、化合物（3）は、発明者らにより光学活性アミノ酸誘導体の製造における有用性が確認された新規化合物である。

【 0 0 3 2 】

次に工程（c）について説明する。本工程では、化合物（1）を塩基の存在下に保護剤と反応させ、式（4）で表される化合物（化合物（4））を調製する。化合物（4）において、X、M¹は化合物（1）と同様であり、P¹は、化合物（3）と同様である。

【 0 0 3 3 】

化合物（1）から（4）への変換は保護剤と塩基を使用する。保護剤、塩基ともに工程（b）で使用するものと同様である。

【 0 0 3 4 】

反応は、通常溶媒中で行われ、溶媒としては水または水と有機溶媒の混合溶媒が好ましい。有機溶媒としては、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、1，4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、トルエン、塩化メチレン、N，N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

【 0 0 3 5 】

反応は、通常、塩基を化合物（1）に対して例えば1から10当量使用し、上記溶媒中、好ましくは-20℃から80℃、更に好ましくは0℃から50℃で行う。こうして生成する化合物（4）は、例えば通常の有機溶媒による抽出、濃縮等の操作によりM¹が水素原子である化合物として取得しても良いし、M¹がアルカリ金属又はアルカリ土類金属である化合物の結晶として単離して次の工程に用いても良い。

【 0 0 3 6 】

次に工程（d）について説明する。本工程では化合物（4）を塩基の存在下に分子内環化し、化合物（3）を調製する。

【 0 0 3 7 】

塩基としては水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、マグネシウムジイソプロピルアミド、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

【0038】

反応は、通常溶媒中で行われ、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、*tert*-ブチルメチルエーテル、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、塩化メチレン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等を単独又は混合溶媒で用いるか、もしくは水との混合溶媒として用いるか、もしくは水を単独で用いる。好適な溶媒は、用いる塩基に応じて適宜選択できる。

【0039】

反応は、通常、塩基を化合物(4)に対して例えば1から10当量使用し、上記溶媒中、好ましくは-20℃から100℃、更に好ましくは0℃から80℃で行う。こうして生成する化合物(3)は、例えば通常の有機溶媒による抽出、濃縮等の操作により M^2 が水素原子である化合物として取得しても良いし、 M^2 がアルカリ金属又はアルカリ土類金属である化合物として取得し、次の工程に用いても良い。

次に工程(e)について説明する。本工程では化合物(3)に対し、 R^1M^3 で表される有機金属試薬(5)を反応させることにより化合物(6)を製造する。

【0040】

化合物(5)において、 R^1 は、炭素数1~20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7~30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6~30の置換若しくは無置換のアリール基、炭素数2~30の置換若しくは無置換のアルケニル基、又は炭素数2~30の置換若しくは無置換のアルキニル基を表す。

【0041】

炭素数1~30の置換若しくは無置換のアルキル基としては、メチル基、エチ

ル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基等が挙げられる。炭素数7~30の置換若しくは無置換のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等が挙げられる。炭素数6~30の置換若しくは無置換のアリール基としては、フェニル基、*p*-クロロフェニル基、*p*-フルオロフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、2-ナフチル基等が挙げられる。炭素数2~30の置換若しくは無置換のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、クロチル基、メタリル基、ベンジリデン基等が挙げられる。炭素数2~30の置換若しくは無置換のアルキニル基としては、エチニル基、プロパルギル基、3,3-ジメチル-3-(*N*-ベンジル)アミノプロパルギル基、3,3-ジメチル-3-アミノプロパルギル基、3,3-ジメチル-3-(*N,N*-ジベンジル)アミノプロパルギル基、3,3-ジメチル-3-(*N*-ベンジロキシカルボニル)アミノプロパルギル基、3,3-ジメチル-3-(*N-tert*-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロパルギル基等である。

【0042】

化合物(5)において、 M^3 は、化合物(5)として求核反応性を有する様な金属であれば特に限定されないが、アルカリ金属原子又はアルカリ土類金属原子が好ましい。アルカリ金属原子としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等が挙げられ、アルカリ土類金属原子としては、マグネシウム、亜鉛等が挙げられる。アルカリ土類金属の場合、 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $ZnCl$ 、 $ZnBr$ 等も好ましい具体例に含まれる。

【0043】

化合物(5)の調製方法は、化合物(5)の種類によって、例えば日本化学会編新実験化学講座12巻有機金属化学に記載されている様な、通常知られている種々の方法が利用できる。例えば、酸性プロトンが強塩基で引き抜くことにより調製する場合、有機ハロゲン化物と金属原子の反応により調製する方法等が挙げられる。

【0044】

酸性プロトンを強塩基で引き抜くことにより調製できる化合物（５）の具体例としては、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジル）アミノプロピニルリチウム、３，３－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノプロピニルリチウム、３，３－ジメチル－３－アミノプロピニルリチウム、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジロキシカルボニル）アミノプロパルギルリチウム、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－tert－ブトキシカルボニルメチル）アミノプロピニルリチウム、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジル）アミノプロピニルマグネシウムクロライド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノプロピニルマグネシウムクロライド、３，３－ジメチル－３－アミノプロピニルマグネシウムクロライド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジロキシカルボニル）アミノプロパルギルマグネシウムクロライド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－tert－ブトキシカルボニルメチル）アミノプロピニルマグネシウムクロライド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジル）アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、３，３－ジメチル－３－アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジロキシカルボニル）アミノプロパルギルマグネシウムブロマイド、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－tert－ブトキシカルボニルメチル）アミノプロピニルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。

【0045】

これらは、活性水素を有する化合物と強塩基を反応させることにより予め調製して化合物（３）と反応させても良いし、反応系中で同様に調製して用いても良い。

活性水素を有する化合物としては、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジル）アミノプロピン、３，３－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジベンジル）アミノプロピン、３，３－ジメチル－３－アミノプロピン、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－ベンジロキシカルボニル）アミノプロピン、３，３－ジメチル－３－（Ｎ－tert－ブトキシカルボニルメチル）アミノプロピン等が挙げられる。

この場合、強塩基としては例えば、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミド、有機亜鉛等が挙げられる。有機リチウム

としては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは *n*-ブチルリチウムである。有機リチウムアミドとしては、ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。グリニヤール試薬としては、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。有機マグネシウムアミドとしては、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。好ましくは有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドである。

有機ハロゲン化物と金属原子との反応により調製できる化合物（５）の具体例としては、2-（1，3-ジオキソラン-2-イル）エチルマグネシウムクロライド、2-（1，3-ジオキソラン-2-イル）エチルマグネシウムブロマイド、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、ベンジルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、ベンジルマグネシウムブロマイド等のグリニヤール試薬、及び臭化亜鉛酢酸 *tert*-ブチル等のレフォマツキー試薬等が挙げられ、これらは、対応する有機ハロゲン化物と金属の反応により予め調製して使用しても良いし、反応系中で調製して使用しても良い。有機ハロゲン化物としては、2-（1，3-ジオキソラン-2-イル）エチルクロライド、2-（1，3-ジオキソラン-2-イル）エチルブロマイド、*n*-ブチルクロライド、臭化酢酸 *tert*-ブチル等が挙げられる。金属としては、例えばマグネシウム、亜鉛、リチウム等が挙げられる。

【0046】

本工程において、化合物（３）として M^2 が水素原子である化合物を用いる場合には、塩基を用いて反応系中で M^2 が金属原子である化合物を調製しつつ化合物（５）で表される有機金属化合物と反応させても良いし、塩基は用いずに化合物（５）を多めに用いて反応系中で M^2 が金属原子である化合物の調製と反応を行っても良い。

塩基を用いる場合、塩基としては例えば、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイド、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、ブロモマグネシウムジイソプロピルアミド、ブロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

塩基を用いる場合、塩基の使用量は化合物(3)に対して、好ましくは1から5当量、更に好ましくは1から3当量であり、化合物(5)の使用量は化合物(3)に対して、好ましくは1から10当量、更に好ましくは1から5当量である。塩基を用いず化合物(5)を多めに用いる場合は、化合物(5)の使用量は化合物(3)に対して、好ましくは2から10当量、更に好ましくは2から5当量である。

本工程において、化合物(3)の M^2 が金属原子で有る場合は、化合物(5)の使用量は化合物(3)に対して、好ましくは1から10当量、更に好ましくは1から5当量である。

【0047】

化合物(3)と化合物(5)を反応させた後、必要に応じてアミノ基の脱保護をすることによって化合物(6)が得られる。従って、化合物(6)において、 P^2 は P^1 と同じであるか、又は水素原子である。化合物(6)において、 R^1 は、化合物(5)における R^1 と同じであるか、 R^1 と接続部位が変わったものである。

【0048】

化合物(3)と化合物(5)の反応は、通常有機溶媒中で行う。溶媒は、化合物(5)の種類によっても異なるが、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*N*-*N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

【 0 0 4 9 】

反応は、通常有機金属の反応に用いられる種々の方法で行えるが、例えば、上記溶媒中、 -78°C から 150°C 、好ましくは -50°C から 100°C で、上記化合物(3)に上記記載の当量数の化合物(5)を混合し、好ましくは0.5から50時間、更に好ましくは1から20時間攪拌すること等によって行える。後処理は、例えば鉱酸等を用いて反応液をクエンチした後、通常の抽出、濃縮処理や、晶析等によって行うことができる。

【 0 0 5 0 】

化合物(6)は保護基を有したまま次の工程に用いても良いし、脱保護しても良い。脱保護の方法は、通常、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基の脱保護に用いられる方法であれば特に限定されないが、例えば、式(7)で表されるチオール化合物を用いて行うことができる。

式(7)で表される化合物において R^2 は炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基で表される。炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、ヘキシル基、ベンジル等が挙げられる。炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基としてはフェニル基、4-トリル基、3-トリル基、2-トリル基、4-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-ナフチル基等が挙げられる。具体的にチオール化合物としてはエタンチオール、1-ブタンチオール、ヘキサンチオール、チオフェノール、4-トルエンチオール、3-トルエンチオール、2-トルエンチオール、4-クロロベンゼンチオール、2-クロロベンゼンチオール、メルカプト酢酸等が挙げられ、好ましくはチオフェノールである。

【 0 0 5 1 】

脱保護には通常塩基が必要であり、塩基としては特に限定されないが炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化アンモ

ニウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

【0052】

脱保護反応は通常溶媒中で行われ、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール等が挙げられる。イソプロパノール、tert-ブタノール等を単独または混合溶媒で用いるか、もしくは水との混合溶媒として用いるか、もしくは水を単独で用いる。好適な溶媒は用いるチオール及び塩基によっても異なる。

【0053】

脱保護反応は、通常、塩基を化合物(6)に対して例えば1から20等量使用し、チオールを化合物(6)に対して例えば1から20等量使用し、上記溶媒中、好ましくは0℃から100℃、更に好ましくは20℃から80℃で行う。こうして生成する化合物(6)は、例えば晶析により取得してもよいし、イオン交換樹脂を用いたカラムにより取得しても良い。

【0054】

なお、本工程において、化合物(5)として式(8)で表される金属アセチリドを用いた場合、生成する化合物(9)は新規物質であることから、以下に詳細に説明する。

【0055】

式(8)で表される化合物において、 P^3 、 P^4 は独立して水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、若しくは一緒になってフタロイル基を表す。アミノ基の保護基としては、通常アミノ基の保護基に用いられる一般的な保護基を表す。 P^3 、 P^4 の具体例としては、例えば P^3 、 P^4 が共にベンジル基である場合、 P^3 、 P^4 が共に水素原子である場合、 P^3 が水素原子で P^4 がベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、クロロアセチル基、トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、2-ニトロベンゼンズルホニル基、4-ニトロベ

ンゼンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルメチル基のいずれかである場合等を挙げることができる。好ましくは、 P^3 が水素原子で P^4 がベンジル基又はベンジロキシカルボニル基、 P^3 、 P^4 が共にベンジル基、 P^3 、 P^4 が共に水素原子、等を挙げることができる。

M^3 は、化合物(5)における M^3 と同様であるが、好ましくはリチウム、マグネシウムである。

【0056】

式(8)で表されるアセチリドは、式(10)で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はそのN-保護体を、例えば有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理することにより調製することができる。化合物(10)において、 P^3 、 P^4 は化合物(8)と同様である。

【0057】

有機リチウムとしては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくはn-ブチルリチウムである。有機リチウムアミドとしては、ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

【0058】

グリニヤール試薬としては、n-ブチルマグネシウムクロライド、n-ブチルマグネシウムブロマイド、tert-ブチルマグネシウムクロライド、tert-ブチルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。有機マグネシウムアミドとしては、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

P^2 は、前記 P^1 又は水素原子を表す。

【0059】

化合物(3)と化合物(8)の反応に用いる溶媒、試剂量、反応方法、後処理法等は、化合物(3)と化合物(5)の反応に関する記載と同様である。上記方

法で化合物(8)と化合物(3)を反応させた後、必要に応じ脱保護することにより化合物(9)を得ることができる。脱保護の方法は上記化合物(6)に関する記載と同様である。

次に工程(f)について説明する。本工程では化合物(4)を化合物(5)と反応させた後、必要に応じてアミノ基の脱保護をすることにより、化合物(6)を製造する。反応方法は、工程(e)と同様の方法を用いることができる。すなわち、化合物(4)と化合物(5)を反応させるが、化合物(4)において M^1 が水素原子である場合には、塩基を用いるか、あるいは化合物(5)を多めに用いて M^1 が金属原子である化合物を調製して反応させる。ただし、工程(e)とは異なり、化合物(4)の窒素原子上の水素原子が、化合物(5)及び／又は塩基を消費するため、化合物(5)及び／又は塩基の化合物(4)に対する使用量は、工程(e)における化合物(3)に対する塩基及び／又は化合物(5)の当量数に比較して多く用いることが好ましい。即ち、化合物(3)において M^2 が水素原子である場合、金属原子である場合のいずれも、化合物(5)及び／又は塩基の化合物(4)に対する使用量は、工程(e)における化合物(5)および塩基の化合物(3)に対する当量数より1当量以上多く用いることが好ましい。

【0060】

なお、本工程において、化合物(5)として式(8)で表される金属アセチリドを用いることにより、血圧降下剤中間体として有用な化合物(9)を得ることができる。その詳細は、化合物(3)の代わりに化合物(4)を用いること、及び、化合物(4)に対して化合物(5)及び塩基の当量数を1当量以上多く用いること以外は、前述した化合物(3)と化合物(8)の反応と同様である。

【0061】

以上に記載した本発明の方法を用いれば、例えばL-セリンから容易に得られるL-クロロアラニンを出発原料に用い、医薬品中間体、生理活性物質等として有用な天然又は非天然の光学活性アミノ酸類、特には抗血圧剤中間体として有用な6, 6-ジメチルリジン誘導体を効率的に製造することができる。

【0062】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

【0063】

実施例1 (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸リチウム塩の製造

(S) - 2 - クロロ - アラニン 10.0 g (81 mmol) を 0.5 規定水酸化リチウム水溶液 320 mL に室温で溶解し、60℃で2時間反応させた。水を減圧留去したのち得られた油状物にエタノール 200 mL を加え、生成した白色沈殿をろ別した。ろ液を濃縮した後再度エタノール 150 mL を加え、生成した白色沈殿を乾燥し、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸リチウム塩を 3.88 g 得た。収率 46%、純度 90.4% であった。(純度は 1, 4 - ジオキサンを内部標準とした ^1H -NMR で測定した)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H)。

$[\alpha]_{20}^D = -39.4$ ($c = 1.0$, H_2O)

実施例2 (S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

実施例1で得られた (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸リチウム塩 465 mg (5.0 mmol) を水 2.5 mL に溶解し 5℃でジイソプロピルエチルアミン 0.96 mL (5.5 mmol)、2 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド 1.33 g (6.0 mmol) アセトン 2.5 mL を加え2時間反応させた。氷冷下、濃塩酸で pH 2.0 に調整した後、酢酸エチル 30 mL で抽出を3回繰り返した。有機層を水、飽和食塩水 30 mL で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後溶媒を減圧留去して (S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - アジリジン - 2 - カルボン酸を黄色油状物として 1.15 g 得た。収率 64%。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 4.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 3H), 8.23 - 8.2

7 (m, 1H)。

【0064】

実施例3 (S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の製造

(S)-2-クロロ-アラニン200mg (1.62mmol)を水6.4mLに溶解し水酸化リチウム1水和物136mg (3.24mmol)を加え60℃で3時間かくはんした。反応容器を氷冷下5℃でアセトン6.4mL、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド431mg (1.94mmol)、水酸化リチウム1水和物68mg (1.62mmol)を加えた。1時間後酢酸エチル30mL、6N塩酸をpH2.0となるように加え分層、水層から酢酸エチル50mLで2回抽出をし、有機層を水50mL、飽和食塩水50mLで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥させろ過、溶媒を減圧下留去し(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸を356mg得た。収率81%。このものの¹H-NMRスペクトルは実施例2で得られたものと一致した。

【0065】

実施例4 (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N,N-ジベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン3.50g (12.6mmol)をテトラヒドロフラン(以下THFと記す)50mLに溶解させ、-78℃でn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液9.2mL (1.54M、14.0mmol)を5分かけて滴下した。0℃で1時間攪拌した後、実施例2で得られた(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸1.15g (4.2mmol)のTHF10mL溶液を0℃に加えた。その温度で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。濃塩酸でpH1.5に調整した後、酢酸エチルで抽出を3回繰り返した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去して(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸を4.3g得た。HPLC分析(YMC ProC18, KH₂PO₄, H₃PO₄ buffer (pH2.5)/アセトニトリル=4/

6, 1.0 mL/min, 保持時間 5.8 min) により純度 24%, 収率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 6H)、2.86 (dd, $J=16.6, 4.8$ Hz, 1H)、2.92 (dd, $J=16.6, 4.8$ Hz, 1H)、3.79 (s, 4H)、3.85–3.90 (m, 1H)、4.25–4.35 (m, 1H)、7.05–7.30 (m, 10H)、7.60–7.72 (m, 2H)、7.80–7.85 (m, 1H)、8.05–8.15 (m, 1H)。

【0066】

このものをトリメチルシリルジアゾメタンで処理し、メチルエステルとして HPLC 分析したところ、光学純度は 98% ee (ダイセル社製 *chiralpak AS*、ヘキサン/イソプロパノール 9/1、流速 1.5 mL/min、(R) 体 9.6 min、(S) 体 11.2 min) であった。

【0067】

実施例 5 (S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘブチン酸塩酸塩の製造

(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘブチン酸 4.3 g (純度 24%, 2.0 mmol) をアセトニトリル 80 mL に溶解させ、次いで炭酸カリウム 1.4 g (10.1 mmol)、チオフェノール 0.86 mL (8.4 mmol) を室温で加えた。40℃で一晩反応させたのち、再度炭酸カリウム 0.7 g (5.1 mmol)、チオフェノール 0.4 mL (4.0 mmol) を室温で加え、さらにそのままの温度で一晩反応させた。溶媒を留去してから水を加え、濃塩酸で pH 1.5 に調整した後、酢酸エチルで水層を 3 回洗浄した。水層を濃縮し、メタノールを加え不溶物を濾別、濃縮することにより (S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘブチン酸塩酸塩を 1.54 g 得た。このものは精製せず次の反応に用いた。

【0068】

実施例 6 (S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘ

プチン酸メチルエステルの製造

0℃でメタノール10mLに塩化チオニル2.6mL(35.6mmol)を滴下し、10分反応させた。この溶液に実施例5より得られた(S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸塩酸塩1.39gのメタノール溶液11mLを加え一晩室温で反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止させた後、酢酸エチルで抽出を3回繰り返した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後溶媒を減圧留去して(S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸メチルエステル687mgを得た。HPLC分析(YMC ProC18, KH_2PO_4 , H_3PO_4 buffer (pH2.5) / アセトニトリル=4/6, 1.0mL/min, 保持時間2.7min)により純度49%であり、実施例5から収率52%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 6H)、1.50-1.80 (br, 2H)、2.68 (dd, $J=16.6, 4.9\text{Hz}$, 1H)、2.75 (dd, $J=16.6, 5.4\text{Hz}$, 1H)、3.62-3.66 (m, 1H)、3.74 (s, 4H), 3.77 (s, 3H)、7.05-7.30 (m, 10H)。

【0069】

実施例7 (S)-2-(tert-ブトキシカルバモイル)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸メチルエステルの製造

(S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸メチルエステル686mg(純度49%、0.92mmol)をTHF20mLに溶解し、室温でジ-tert-ブチルジカーボネート0.87mL(3.8mmol)、トリエチルアミン0.80mL(5.7mmol)を加えた。そのままの温度で15時間反応させたのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去して(S)-2-(tert-ブトキシカルバモイル)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸メチルエステル462mgを定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ 1.315 (s, 3H)、1.324 (s, 3H)、1.47 (s, 9H)、2.74-2.86 (m, 2H)、3.73 (s, 4H)、3.79 (s, 3H)、7.05-7.40 (m, 10H)。

【0070】

実施例8 (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N,N-ジベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン10.1g (38.2mmol、2.2等量)をTHF40mLに溶解させ、 -10°C でn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液)25.5mL (1.5M、38.3mmol、2.2等量)を10分かけて滴下し、さらに -10°C で1時間攪拌しアセチリド溶液を調製した。別の反応容器に(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸4.81g (17.4mmol)のTHF溶液50mLを入れ、 -10°C に冷却し上で調整したアセチリド溶液を10分かけて滴下、3時間攪拌後、1規定塩酸40mLを加え反応を停止させた。減圧下THFを留去したのち、酢酸エチル100mLを加え3規定塩酸を加えpH2に調整した後有機層と水層を分層し、水層から酢酸エチル100mLで2回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去し(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物を16.76g得た。HPLC分析(YMC ProC18, KH_2PO_4 , H_3PO_4 buffer (pH2.5)/アセトニトリル=4/6, 1.0mL/min, 保持時間5.8min)により純度49%, 収率88%。

【0071】

実施例9 (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N-ベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン89.7g (517.7mmol、2.9等量)をTHF266mLに溶解させ、 -10°C でn-ブチルリチウム(ヘキサン溶液)344mL (1.5M、516mmol、2.9等量)

を30分かけて滴下、 -10°C で1時間攪拌しアセチリド溶液を調製した。別の反応容器に実施例2で得られた(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニルアジリジン-2-カルボン酸48.5g (178.2mmol)のTHF1000mL溶液を入れ、 -10°C に冷却し上で調製したアセチリド溶液を30分かけて滴下、3時間攪拌後、3規定塩酸180mLを加え反応を停止させた。有機層と水層を分層し、水層から酢酸エチル250mLで抽出し酢酸エチル層のみを減圧濃縮して(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物63.8g ($^1\text{H-NMR}$ より純度60%)を得た。収率48.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.50 (s, 6H)、3.27、3.33 (dd, $J=5.8, 16.6\text{Hz}$, 2H)、4.22 (dd, $J=12.2, 12.2\text{Hz}$, 2H)、4.69-4.72 (m, 1H)、7.21-7.29 (m, 4H)、7.50-7.64 (m, 3H)、7.85 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)、8.47 (d, $J=5.37\text{Hz}$, 1H)。

【0072】

実施例10 (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

実施例8で得られた(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸粗生成物63.8g (純度60%、78.7mmol)をメタノール1000mL、THF100mLに溶解させ、次いで炭酸カリウム49.2g (356.0mmol)、チオフェノール60.0mL (534mmol)を室温で加えた。 40°C で24時間反応させたのち、メタノールを減圧下留去し酢酸エチル200mL、水200mLに溶解し分層した。水層を更に酢酸エチル200mLで3回洗浄し、水層を濃塩酸でpH6に調整した後酢酸エチル200mLで3回洗浄した。水層を3分の1に濃縮し析出してくる無機塩をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液と水層を合わせ再度減圧濃縮しアセトンを加え生じた結晶をろ過して集め17.5gの(S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸を得た。収率78.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 1.57 (s, 6H)、2.82、

2.93 (dd, $J=5.3, 17.6$ Hz, 2H)、3.80 (t, $J=5.3$ Hz, 1H)、4.12 (s, 2H)、7.05–7.47 (m, 5H)。

実施例 11 (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

無水THF (5 mL) に、アルゴン気流下、0℃でジイソプロピルアミン (1.83 mL, 10.50 mmol)、および *n*-ブチルリチウム (1.49 M ヘキサン溶液、6.9 mL, 10.29 mmol) を、この順序で滴下し、0℃で30分攪拌した。この溶液を-78℃に冷却した後、N-ベンジルオキシカルボニル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン (1.14 g, 5.25 mmol) の無水THF (5 mL) 溶液を、5分間かけて滴下した。反応溶液を-78℃で10分間、-10℃で10分間攪拌した後、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸 (580 mg, 2.10 mmol) の無水THF (5 mL) 溶液を滴下した。-10℃で2時間30分攪拌した後、反応溶液に水 5 mL を加えて反応を停止させた。酢酸エチル 50 mL を加え、激しく攪拌しながら、6M塩酸を pH 2.0 になるまで加え、酸性成分を有機層に移行させた。得られた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、60 g、ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で生成したところ、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸が、683 mg (66%収率)、微褐色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$: δ ppm; 1.47 (6H, s)、2.70 (2H, m)、4.28 (1H, br s)、5.08 (2H, s)、7.32 (5H, m)、7.79 (3H, m)、8.13 (1H, m)。

参考例 (S)-2-(p-トルエンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N,N-ジベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン 1.32 g (5.20 mmol, 10等量) を THF 20 mL に溶解させ、-78℃で *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 4.0 mL (1.5 M, 6.0 mmol, 12等量) を 5

分かけて滴下した。0℃で1時間攪拌した後、(S)-N-*p*-トルエンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸 121.0 mg (0.50 mmol) の THF 2 mL 溶液を 0℃で加えた。その温度で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。濃塩酸で pH 2 得られた粗生成物を $^1\text{H-NMR}$ により分析し、積分値 ((S)-2-(*p*-トルエンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸のプロパルギル位のプロトン (2.8-2.9 ppm)) から純度を計算すると収率 14% であった。

【0073】

【発明の効果】 光学活性 3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性 3-クロロアラニンを原料に用いて、医薬等の中間体として有用な光学活性天然及び非天然アミノ酸誘導体を効率よく製造することができる。

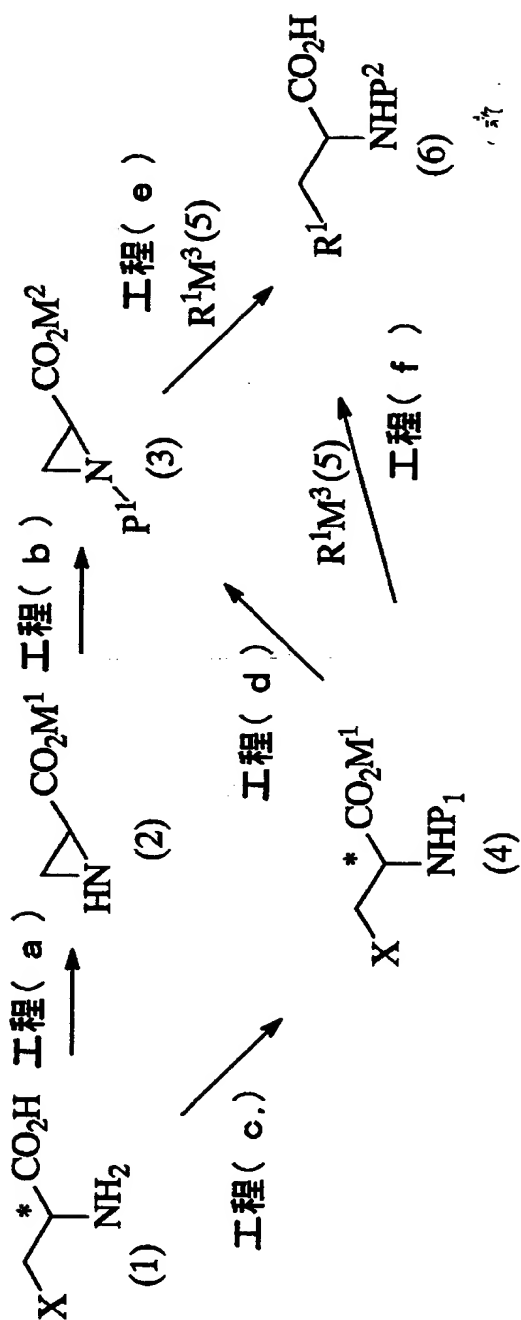
【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のスキーム

【書類名】

図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安価な原料から簡便な操作で非天然光学活性アミノ酸を製造する方法を提供する。

【解決手段】 光学活性な β -ハロアミノ酸誘導体をN保護→環化、あるいは環化→N保護して、2位及び／又は4位にニトロ基が置換されたスルホニル基で保護された光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸誘導体を調製し、さらに有機金属試薬で処理することにより、光学活性なアミノ酸誘導体を製造する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日	1990年 8月27日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社

